

ACTUALITÉS THÉRAPEUTIQUES DANS LE DOMAINE DE L'OBÉSITÉ

M. RORIVE (1), J. DE FLINES (2), N. PAQUOT (3), A. DE ROOVER (4), A.J. SCHEEN (5)

RÉSUMÉ : Le traitement d'un sujet obèse a non seulement pour but d'obtenir un amaigrissement durable, mais aussi de corriger les facteurs de risque généralement associés. Ce dernier objectif peut déjà être obtenu avec une réduction pondérale relativement modérée (5-10 % du poids initial). La prise en charge d'un patient obèse doit débiter par les mesures hygiéno-diététiques (régime alimentaire et exercice physique), éventuellement avec un soutien psychologique. En cas de succès insuffisant, le recours à une approche pharmacologique peut être envisagé, en appoint aux mesures hygiéno-diététiques. La pharmacothérapie peut faire appel actuellement à des médicaments agissant sur le système nerveux central pour diminuer l'appétit (sibutramine), sur le tube digestif pour diminuer l'absorption des graisses alimentaires (orlistat) ou, à la fois, au niveau central et périphérique (rimonabant). En cas d'obésité extrême ou d'obésité sévère associée à des comorbidités, ne répondant pas à une prise en charge médicale optimisée, la chirurgie bariatrique, bien conduite, s'avère souvent être la seule méthode capable d'entraîner une perte pondérale importante et durable, avec une amélioration substantielle des facteurs de risque associés. La gastroplastie, en particulier par anneau ajustable, a bénéficié d'un grand engouement dans notre pays. Cependant, en raison de diverses limitations, elle est de plus en plus remplacée par les techniques de dérivation, notamment le «bypass» gastrique. Dans tous les cas, une approche multidisciplinaire intégrée et individualisée, avec des objectifs réalistes favorisant le maintien de la perte pondérale à long terme et une meilleure santé, doit être privilégiée.

MOTS-CLÉS : *Chirurgie bariatrique - Obésité - Orlistat - Régime alimentaire - Rimonabant - Sibutramine*

INTRODUCTION

L'obésité prend la forme d'une véritable épidémie mondiale reconnue par l'Organisation Mondiale de la Santé (1). Le phénomène a débuté aux Etats-Unis et touche, à présent, tous les continents, y compris l'Europe dont la Belgique, et est particulièrement inquiétant dans les pays émergents. On note partout une augmentation de la prévalence de l'excès de poids (indice de masse corporelle ou IMC entre 25 et 29,9 kg/m² : environ 50 % des individus dans beaucoup de pays), de l'obésité avérée (IMC \geq 30 kg/m²: 15 à 25 % des adultes) et même de l'obésité extrême (IMC \geq 40 kg/m²), cette der-

RECENT ADVANCES IN THE MANAGEMENT OF OBESITY

SUMMARY : The management of an obese patient aims not only at obtaining a durable weight loss, but also at attenuating various associated risk factors. This latter objective may already be obtained with a rather moderate weight reduction (5-10 % of initial body weight). The first step should favour life-style changes (diet and physical exercise), eventually together with a psychological support. In case of insufficient success, a pharmacological approach may be considered, in addition to life-style advices. Pharmacotherapy currently includes drugs that act on the central nervous system to decrease appetite (sibutramine), in the gastrointestinal tract to diminish fat absorption (orlistat) or at both central and peripheral sites (rimonabant). In case of extreme obesity or severe obesity associated with comorbidities, refractory to medical approaches, bariatric surgery may represent the only solution to obtain a major and sustained weight loss, together with a significant improvement of associated risk factors. Gastroplasty, especially laparoscopic gastric banding, has become very popular in our country. However, because of several limitations, it is increasingly replaced by derivative procedures, especially gastric bypass. In all cases, a multidisciplinary, integrated and individualized approach should be recommended, using realistic goals and targeting long-term weight reduction and improved health.

KEYWORDS : *Bariatric surgery - Obesity - Diet - Orlistat - Rimonabant - Sibutramine*

nière surtout aux Etats-Unis, tant qu'à présent. La problématique pondérale affecte les adultes des deux sexes, surtout dans les milieux économiquement défavorisés, mais également, et hélas de plus en plus, chez les enfants et les adolescents. Des stratégies de prévention et de traitement doivent être développées, validées et implémentées sur le terrain (1).

L'obésité est une entité nosologique complexe et, en fait, très hétérogène (2). Un regain d'intérêt a été observé, depuis une vingtaine d'années, pour l'obésité abdominale, celle qui est la plus associée à des facteurs de risque cardio-vasculaire, dont le syndrome métabolique et le diabète de type 2 (3-5). Comme l'obésité est de plus en plus considérée comme une maladie chronique en tant que telle, par ailleurs associée à de nombreuses comorbidités, sa prise en charge doit se faire, comme pour toute pathologie, selon une stratégie bien définie (2). Le but de cet article est de décrire succinctement les bases de la prise en charge de l'obésité, en insistant plus particulièrement sur les nouveautés de la dernière décennie en termes d'hygiène de vie, de pharmacothérapie et de chirurgie bariatrique.

(1) Chef de Clinique, (2) Assistante clinique, (3) Professeur de Clinique, Chef de Service Associé (5) Professeur ordinaire, ULg, Chef de Service, Centre de l'Obésité, CHU Ourthe-Amblève, Esneux et Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Sart Tilman, Liège (4) Chef de Clinique, Service de Chirurgie Digestive, CHU Sart Tilman, Liège

MESURES HYGIÉNO-DIÉTÉTIQUES

RÉGIME ALIMENTAIRE ÉQUILIBRÉ

Le régime alimentaire recommandé pour un sujet obèse n'est pas fondamentalement différent de celui conseillé chez un patient diabétique de type 2, par ailleurs souvent en surpoids (3, 6, 7). Les interventions proposées peuvent être d'ordre quantitatif (réduction des calories *stricto sensu*), mais aussi qualitatif (sélection préférentielle de certains nutriments).

La base du traitement du sujet en surpoids ou obèse repose sur une correction du déséquilibre entre les apports alimentaires et les dépenses énergétiques. La première étape consiste à réduire de 500 à 600 (exceptionnellement 1.000) Kcal les apports quotidiens moyens du sujet. Si cet effort est respecté, une perte pondérale mensuelle de 1 à 4 kg pourra être observée, d'abord marquée puis tendant à s'atténuer. Force est cependant de constater que pareille restriction est difficile à maintenir au long cours, même lors d'essais cliniques contrôlés où la perte pondérale sous régime (restriction journalière de 500-600 kcal) plus placebo est souvent modeste, n'excédant pas quelques kilogrammes à un an dans la plupart des cas. Semblable amaigrissement, généralement considéré comme un échec, ne doit cependant pas être négligé car il peut être suffisant pour améliorer le profil métabolique et, par exemple, réduire notablement le risque de progresser vers un diabète de type 2 (7).

Une intervention qualitative sur les nutriments peut également s'avérer utile. Il est généralement conseillé de réduire les aliments riches en glucides à index glycémique élevé (stimulant fortement la sécrétion insulinaire) et en lipides saturés (denses en énergie et délétères sur le plan cardio-vasculaire) et d'augmenter la ration des glucides complexes, des protéines (plus satiétogènes) et des fibres (légumes et fruits, riches en anti-oxydants) (6). Un débat passionné a vu le jour au cours des dernières années avec la démonstration qu'un régime relativement pauvre en glucides et riche en graisses faciliterait une perte de poids plus rapide qu'un régime pauvre en graisses (8). Cependant, cette différence se marque à court terme, mais disparaît à plus long terme; elle ne peut donc être considérée comme un argument pour proposer un régime de type Atkins (9).

DIÈTES PROTÉIQUES À TRÈS BASSES CALORIES

Les régimes à très basses calories (< 800 kcal/jour) (appelées aussi diètes protéinées) peuvent s'avérer utiles chez certains patients résistants,

aux mesures hygiéno-diététiques classiques (10,11). Elles permettent d'obtenir une perte pondérale rapide, encourageante pour le patient, mais le risque de rebond à l'arrêt est important (10). A long terme, les diètes à très basses calories ne semblent pas procurer un amaigrissement supérieur à celui obtenu sous une diète simplement à basses calories (1000-1500 kcal/jour) (11). Elles ont aussi leurs limites et leurs contre-indications. Ces diètes doivent s'inscrire dans une prise en charge globale visant une véritable éducation du patient obèse vis-à-vis des mesures hygiéno-diététiques. Les préparations commerciales disponibles actuellement sont, en général, de très bonne qualité biologique. Elles peuvent parfois être utilisées avec succès comme substitut ponctuel de repas dans le cadre d'un régime restrictif classique (11).

EXERCICE PHYSIQUE

L'exercice physique est très important pour prévenir l'obésité, favoriser l'amaigrissement et maintenir la perte pondérale. Il a déjà fait l'objet d'une analyse spécifique dans un article de la revue (12). Il convient de favoriser les exercices d'endurance plutôt que de résistance, mieux tolérés sur le plan cardio-vasculaire et ostéo-articulaire et plus favorables sur le plan métabolique. Une activité physique d'au moins 30 minutes par jour, si possible quotidienne ou au minimum 3 à 5 fois par semaine, doit être recommandée. Cependant, l'augmentation de l'activité physique à elle seule ne permet généralement pas d'obtenir une perte pondérale importante et doit, pour ce faire, être associée à un régime restrictif. Par contre, il apparaît que l'exercice physique est essentiel pour la prévention de l'obésité, surtout chez l'enfant et l'adolescent. Il s'avère également utile pour éviter une reprise pondérale après amaigrissement induit par le régime, en contrecarrant notamment la diminution de dépense énergétique accompagnant, de façon physiologique, tout amaigrissement.

TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES

Le traitement pharmacologique doit être considéré comme une aide complémentaire au régime et ne doit en aucun cas se substituer aux mesures hygiéno-diététiques. La pharmacothérapie de l'obésité a connu de nombreux déboires et plusieurs médicaments ont dû être retirés du marché en raison d'un rapport efficacité/sécurité jugé insuffisant (13). Les traitements disponibles actuellement visent à réduire les apports alimentaires (sibutramine), à limiter l'absorption intestinale des graisses (orlistat) ou à modifier le

métabolisme par un double effet central et périphérique (rimonabant) (14,15). Diverses méta-analyses ont soigneusement étudié les effets des médicaments dits anti-obésité, en particulier l'orlistat et la sibutramine (16). Il apparaît que la perte pondérale moyenne à un an est relativement limitée (réduction supplémentaire de 3-6 kg par rapport à un placebo) et, à première vue, assez décevante. Cependant, le nombre de sujets capables d'obtenir une perte de poids de 5 ou 10 % à un an de suivi est multiplié par 2 à 4 par rapport aux sujets sous placebo. Pour tous les médicaments étudiés, il existe, à l'évidence, des individus bons répondeurs et des individus non répondeurs, sans qu'il soit aisé actuellement d'identifier ces sujets préalablement à l'instauration du traitement (14-16). Dans tous les cas de figure, les patients obtenant déjà une perte pondérale significative après 1 ou 3 mois de traitement sont ceux qui auront la meilleure réponse thérapeutique après une ou deux années de suivi. Rappelons qu'une perte pondérale modérée (5-10 % du poids initial) est capable d'améliorer significativement le profil métabolique, en particulier chez le patient diabétique de type 2 (7).

ORLISTAT

L'orlistat (Xenical®), inhibiteur de la lipase intestinale, diminue, d'environ 30 %, l'absorption des graisses ingérées (17, 18). La posologie usuelle est de 120 mg, normalement trois fois par jour aux repas (sauf si un repas est exempt de graisses). Une perte de poids significative est observée en association avec un régime alimentaire équilibré réduit de 500-600 kcal par rapport aux apports caloriques quotidiens antérieurs. À cet amaigrissement s'associent une réduction de l'hyperinsulinisme, une amélioration de la tolérance glucidique et une réduction de la cholestérolémie (totale et LDL), cette dernière partiellement indépendante de la perte pondérale (18). Les effets indésirables sont essentiellement d'ordre digestif, avec diarrhée, pertes anales huileuses et rarement défécation impérieuse, surtout lorsque le régime limité en graisses est mal suivi. Ce médicament exerce donc un certain rôle éducatif, en forçant, dans une certaine mesure, le patient à adhérer aux mesures diététiques. Ce médicament aura donc le meilleur rapport efficacité – tolérance chez les personnes adhérant aux recommandations. La plus grande étude prospective réalisée avec l'orlistat est l'étude XENDOS («XENical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects») (19). Cet essai clinique, d'une durée de 4 ans chez des sujets avec IMC moyen de plus de 30 kg/m², a démontré l'effet favorable de l'orlistat sur l'apparition

du diabète de type 2 chez des sujets obèses non diabétiques, avec ou non une intolérance au glucose à l'inclusion (réduction du risque relatif de diabète de 37 %).

SIBUTRAMINE

La sibutramine (Reductil®), inhibiteur de la recapture neuronale de la noradrénaline et de la sérotonine, permet d'augmenter la satiété et de stimuler, quelque peu, la thermogenèse (20). Diverses études, dont notamment l'étude STORM (21), ont montré que la sibutramine, à la dose de 10 à 15 mg par jour, favorise la perte pondérale et le maintien de celle-ci chez le sujet obèse, tout en améliorant nettement le taux de cholestérol HDL. Par contre, ce médicament stimule légèrement l'activité sympathique, ainsi qu'en témoigne la faible augmentation de la fréquence cardiaque de repos et de la pression artérielle (20). Chez les patients bons répondeurs en terme pondéral, une réduction, et non une augmentation, de la pression artérielle peut être observée et une amélioration significative du contrôle glycémique a également été rapportée. Développée initialement comme antidépresseur, la sibutramine paraît particulièrement indiquée chez les personnes anxieuses et à tendance dépressive, recourant à des mécanismes de compensation alimentaire. La sibutramine est actuellement évaluée dans la grande étude SCOUT («Sibutramine Cardiovascular and Diabetes Outcome Study») (22). Il s'agit de la première étude de morbidité-mortalité visant à évaluer les bénéfices potentiels de la prise en charge pharmacologique de l'obésité chez des patients en surcharge pondérale ou obèses et présentant des risques cardio-vasculaires importants.

RIMONABANT

Le rimonabant (Acomplia®) appartient à une nouvelle classe de médicaments appelée antagonistes des récepteurs CB1 aux endocannabinoïdes (23). Ce médicament a été bien évalué dans 4 grandes études du programme RIO («Rimonabant In Obesity») (24). Par rapport au placebo et en combinaison avec des mesures hygiéno-diététiques, il permet d'obtenir un amaigrissement plus important, avec une diminution de l'adiposité abdominale; de plus, il est associé à une amélioration de la résistance à l'insuline, une diminution des concentrations de triglycérides et une augmentation du taux de cholestérol HDL, une amélioration de la tolérance au glucose et du contrôle glycémique. Les effets métaboliques s'expliquent pour moitié seulement par la plus grande perte pondérale. L'autre moitié paraît

indépendante de l'amaigrissement et résulterait d'effets directs du rimonabant sur les récepteurs CB1 périphériques, dans le tissu adipeux (entraînant une élévation des concentrations d'adiponectine), le foie, le muscle et peut-être même le pancréas (24). A ce titre, le rimonabant ne peut donc être considéré comme simplement un médicament anti-obésité (15). Comme le rimonabant augmente légèrement le nombre de patients rapportant une anxiété ou une humeur dépressive, il est contre-indiqué chez les patients avec antécédents de dépression ou sous antidépresseurs. Les effets potentiels du rimonabant sur la progression ou la régression de l'athérosclérose sont actuellement analysés au niveau carotidien et coronaire. De plus, le rimonabant est en cours d'évaluation dans la grande étude de prévention cardio-vasculaire CRESCENDO («Comprehensive Rimonabant Evaluation Study of Cardiovascular ENDpoints and Outcomes») comme rappelé dans un article récent dans la revue (24).

NOUVEAUX TRAITEMENTS

De nombreuses autres approches pharmacologiques sont envisagées dans le traitement de l'obésité (25). Elles peuvent faire appel à des médicaments visant à réduire la sensation de faim et/ou à augmenter la satiété en agissant sur le système nerveux central, soit en stimulant des voies cataboliques (leptine, mélanocortine, agonistes sélectifs de sous-types de récepteurs sérotoninergiques, ...), soit en inhibant des voies anaboliques (neuropeptide Y, «melanin-concentrating hormone», ...). Elles peuvent également cibler la périphérie, soit le système digestif via la ghréline ou en ralentissant la vidange gastrique par des analogues de l'amyline (pramlintide) ou des analogues du glucagon-like peptide 1 (GLP-1) comme l'exénatide, soit le rein (inhibiteur du transporteur du glucose SGLT-2, occasionnant une glucosurie et donc une fuite calorique). Certains de ces médicaments sont déjà commercialisés aux Etats-Unis dans le traitement du diabète de type 2 (pramlintide, exénatide) et sont également envisagés comme traitement d'appoint chez le sujet obèse. Les autres sont actuellement en cours d'évaluation dans des études cliniques de phase II-III. L'avenir nous dira si l'un ou l'autre recevra l'autorisation de mise sur le marché avec comme indication le traitement de l'obésité.

CHIRURGIE BARIATRIQUE

L'épidémie d'obésité et les nombreux échecs de la prise en charge médicale ont ouvert la

voie à la chirurgie de l'obésité, appelée chirurgie bariatrique (26, 27). Classiquement, celle-ci fait appel à des techniques purement restrictives (gastroplastie, dont celle par anneau ajustable) ou malabsorptives (dérivation bilio-pancréatique) ou mixte (dérivation ou «bypass» gastrique).

Une méta-analyse a repris les articles publiés entre 1990 et 2003 afin de déterminer l'impact de la chirurgie bariatrique sur la perte de poids, la mortalité opératoire et les 4 facteurs principaux de comorbidité (diabète, hypertension, dyslipidémie et syndrome d'apnée obstructive du sommeil) (28). La plupart des études sont réalisées en comparaison avec un traitement médical classique. Seul le bras chirurgical permet d'atteindre un amaigrissement significatif ainsi que l'amélioration, voire la résolution, des facteurs de comorbidité à court et à long terme.

Une grande étude prospective, la «Swedish Obese Subjects» (SOS) Study, a comparé également la thérapie conventionnelle à la chirurgie bariatrique dans une vaste cohorte de plusieurs milliers de patients. L'objectif était de montrer si les bénéfices obtenus à court terme après amaigrissement, comme l'amélioration et la prévention des risques métaboliques et cardio-vasculaires, persistaient à long terme (au delà de 10 ans) et étaient susceptibles de réduire la morbi-mortalité. A nouveau, en comparant avec l'approche médicale, la chirurgie bariatrique s'avère être le meilleur choix thérapeutique de l'obésité morbide, tant par le bénéfice pondéral obtenu que par la réduction des facteurs de risque, notamment du diabète de type 2. Les résultats de cette remarquable étude ont déjà été analysés en détail précédemment (29).

Chez les patients avec obésité sévère à extrême et un diabète de type 2 difficile à contrôler médicalement, la solution chirurgicale paraît représenter une solution de choix (30). Il semble que le recours à la technique de dérivation gastrique («bypass gastrique») plutôt qu'à la simple gastroplastie offre des avantages dans cette population obèse diabétique, par un effet propre sur certaines hormones digestives, par exemple la ghréline, le glucagon-like peptide-1 (GLP-1) et le peptide YY (31).

PRISE EN CHARGE MULTIDISCIPLINAIRE

La mise au point et, plus encore, la prise en charge d'un individu obèse sont des tâches complexes. Les deux étapes doivent, si possible, faire appel à une équipe multidisciplinaire composée, outre du médecin généraliste, d'un médecin endocrino-diabétologue-nutritionniste, d'un

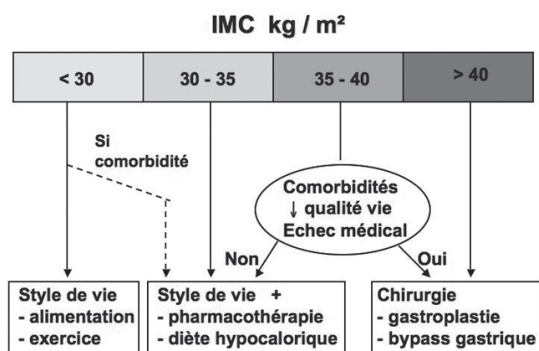


Figure 1 : Exemple d'organigramme décisionnel facilitant l'orientation d'un patient obèse vers une prise en charge optimisée, en fonction de l'indice de masse corporelle (IMC) et de la présence de comorbidités.

diététicien, d'un psychologue, d'un kinésithérapeute (revalidation physique) et d'un chirurgien spécialisé en chirurgie bariatrique (32, 33). C'est, dans toute la mesure du possible, cette approche qui est privilégiée au Centre de l'Obésité du Centre Hospitalier Universitaire de Liège sur le site Ourthe-Amblève ainsi que nous l'avons rapporté en détail précédemment (34). Par ailleurs, une approche multi-disciplinaire, combinant une consultation médicale et une consultation chirurgicale, a été initiée récemment sur le site du CHU Sart Tilman. Une évaluation de départ soignée doit permettre de mieux appréhender les mécanismes responsables de l'excès pondéral chez un patient particulier et de choisir la stratégie thérapeutique qui paraît la plus appropriée à l'échelon individuel (35). Diverses recommandations ont été publiées sensées guider le médecin dans ses choix, hygiéno-diététiques, pharmacologiques ou chirurgicaux (30, 32, 36). Un exemple d'organigramme décisionnel est représenté dans la figure 1, basé sur l'importance de l'excès pondéral (fonction de l'IMC) et sur l'existence ou non de comorbidités.

CONCLUSION

L'obésité est une maladie chronique dont la prévalence est en constante augmentation et qui survient chez des sujets de plus en plus jeunes. Elle est intriquée à de nombreux facteurs génétiques, biologiques, psychologiques, socio-culturels et environnementaux. La prévention est le seul moyen de lutter contre cette épidémie qui n'est jamais que la résultante d'enjeux économiques ou sociologiques vis-à-vis desquels les médecins sont souvent bien impuissants. Une fois l'obésité installée, une stratégie intégrée doit être proposée en privilégiant systématiquement les mesures hygiéno-diététiques et en faisant

appel, si nécessaire, à des traitements d'appoint pharmacologiques ou même à des solutions chirurgicales. Le meilleur choix thérapeutique devra s'opérer en fonction de l'histoire clinique du patient et de diverses caractéristiques, dont l'importance de l'excès pondéral et de ses complications, en privilégiant une approche multidisciplinaire intégrée, à la fois pour la mise au point et pour le suivi à long terme.

BIBLIOGRAPHIE

1. World Health Organization.— Obesity : preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *WHO Tech Rep Ser*, 2000, **894**, 1-253.
2. Kopelman PG.— Obesity as a medical problem. *Nature*, 2000, **404**, 635-643.
3. Scheen AJ.— Diabetes, obesity, and metabolic syndrome. In : *Nutrient-drug interactions* (Ed : Meckling KA), CRC Press Taylor & Francis, Boca Raton, FL, US, 2007, 1-30.
4. Després JP, Lemieux I.— Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*, 2006, **444**, 881-887.
5. Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE.— Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature*, 2006, **444**, 875-880.
6. Paquot N.— Le régime alimentaire chez le patient diabétique de type 2. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 391-394.
7. Rorive M, Letiexhe MR, Scheen AJ, Ziegler O.— Obésité et diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 374-382.
8. Mobbs CV, Mastaitis J, Yen K, et al.— Low-carbohydrate diets cause obesity, low-carbohydrate diets reverse obesity : a metabolic mechanism resolving the paradox. *Appetite*, 2007, **48**, 135-138.
9. Astrup A, Meinert Larsen T, Harper A.— Atkins and other low-carbohydrate diets : hoax or an effective tool for weight loss ? *Lancet*, 2004, **364**, 897-899.
10. Scheen A, Scheen-Lavigne M, Luyckx A.— La cure de diète protéique dans le traitement de l'obésité. *Rev Med Liège*, 1980, **35**, 477-489.
11. Gilden Tsai A, Wadden TA.— The evolution of very-low-calorie diets : an update and meta-analysis. *Obesity*, 2006, **14**, 1283-1293.
12. Scheen AJ, Rorive M, Letiexhe M.— L'exercice physique pour prévenir l'obésité, favoriser l'amaigrissement et maintenir la perte pondérale. *Rev Med Liège*, 2001, **56**, 244-247.
13. Scheen AJ, Lefèbvre PJ.— Pharmacological treatment of obesity: present status. *Int J Obes*, 1999, **23**, 47-53.
14. Ioannides-Demos LL, Proietto J, McNeil JJ.— Pharmacotherapy for obesity. *Drugs*, 2005, **65**, 1391-1418.
15. Scheen AJ, Paquot N.— Pharmacological treatment of obesity, food intake, and reversal of metabolic disorders. *Curr Nutr Food Sci*, 2007, **3**, 123-133.
16. Padwal R, Li SK, Lau DC.— Long-term pharmacotherapy for obesity and overweight. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004, **3**, CD004094.

17. Scheen AJ, Ernest Ph, Letiexhe MR.— Le médicament du mois. L'orlistat (Xenical®). *Rev Med Liège*, 1999, **54**, 192-196.
18. Curran MP, Scott LJ.— Orlistat : a review of its use in the management of patients with obesity. *Drugs*, 2004, **64**, 2845-2864.
19. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L.— Xenical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) study. A randomised study of orlistat as an adjunct to lifestyle for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care*, 2004, **27**, 155-161.
20. Arterburn DE, Crane PK, Veenstra DL.— The efficacy and safety of sibutramine for weight loss : a systematic review. *Arch Intern Med*, 2004, **164**, 994-1003.
21. James WPT, Astrup A, Finer N, et al. for the STORM Study Group.— Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss : A randomised trial. *Lancet*, 2000, **356**, 2119-2125.
22. James WPT.— The SCOUT study : risk-benefit profile of sibutramine in overweight high-risk cardiovascular patients. *Eur Heart J*, 2005, **7**, L44-48.
23. Pagotto U, Marsicano G, Cota D, et al.— The emerging role of the endocannabinoid system in endocrine regulation and energy balance. *Endocr Rev*, 2006, **27**, 73-100.
24. Scheen AJ, Van Gaal LF.— Effets cardio-métaboliques du rimonabant chez le sujet obèse ou en surpoids avec dyslipidémie ou diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2007, **62**, 81-85.
25. Foster-Chubert KE, Cummings DE.— Emerging therapeutic strategies for obesity. *Endocr Rev*, 2006, **27**, 779-793.
26. Scheen AJ, Luyckx FH, Desai C, Lefèbvre PJ.— Severe/extreme obesity : a surgical treatment for a medical disease ? *Acta Clin Belg*, 1999, **54**, 154-161.
27. Scheen AJ.— Place de la chirurgie bariatrique dans le traitement de l'obésité. In : *Traité de Diabétologie* (Ed: Grimaldi A.), Flammarion, Paris, France, 2005, 368-375.
28. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, et al.— Bariatric surgery : a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2004, **292**, 1724-1737.
29. Scheen AJ, Letiexhe M, Rorive M, et al.— Chirurgie bariatrique : les résultats à 10 ans de la «Swedish Obese Subjects Study». *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 121-125.
30. Fried M, Hainer V, Basdevant A, et al.— Inter-disciplinary European guidelines on surgery of severe obesity. *Int J Obesity*, 2007, **4**, 569-577.
31. le Roux CW, Aylwin SJ, Batterham RL, et al.— Gut hormone profiles following bariatric surgery favor an anorectic state, facilitate weight loss, and improve metabolic parameters. *Ann Surg*, 2006, **243**, 108-114.
32. McTigue KM, Harris R, Hemphill B, et al.— Screening and interventions for obesity in adults: summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*, 2003, **139**, 933-949.
33. Scheen AJ.— Integrated approach to treatment and prevention. In : *Pharmacotherapy of obesity*. Options and alternatives (Eds : Hofbauer K.G., Keller U., Boss O.), CRC Press, Boca Raton, Florida, USA, 2004, 449-463.
34. Scheen AJ, Rorive M, Letiexhe M, et al.— Comment je traite... Un sujet obèse par une approche multidisciplinaire : l'exemple du Centre de l'Obésité du CHU Ourthe-Amblève. *Rev Med Liège*, 2001, **56**, 474-479.
35. Scheen AJ, Luyckx FH.— Comment j'explore ... un sujet avec un excès pondéral ou une obésité. *Rev Med Liège*, 1999, **54**, 553-556.
36. Belgian association for the study of obesity.— Le consensus du BASO. *Un guide pratique pour l'évaluation et le traitement de l'excès de poids*. Ed. 2002, pp.57.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr M. Rorive, Centre de l'Obésité, CHU Ourthe-Amblève, Esneux, Belgique.